Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der
Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. L. F. Müller

Vergleich der renalen Clearance mit der indirekten Totalclearance der para-Aminohippursäure (PAH) beim Hund

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolf Krebs
Tierarzt aus Mexico

Berlin 1968

Journal-Nr. 624

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der
Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. L. F. Müller

Vergleich der renalen Clearance mit der indirekten Totalclearance der para-Aminohippursäure (PAH) beim Hund

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolf Krebs
Tierarzt aus Mexico

Berlin 1968

Journal-Nr. 624

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. G. Bergmann
Referent: Prof. Dr. L. F. Müller
Korreferent: Prof. Dr. Dr. Dr. G. Schützler

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Juli 1968

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Aufgabe	2
II.	Literatur	
	Der Clearancebegriff	3
	Clearancemethoden	3
	1. Renale Clearance unter Dauerinfusion	3
	2. Renale Clearance mit einmaliger Applikation der Testsubstanz	5
	3. Die Totalclearance	
	3.1. Die Totalclearance unter Dauerinfusion nach EARL und BERLINER	5
	3.2. Die Totalclearance nach einmaliger Injektion der Testsubstanz	6
	4. Methodenvergleiche im Schrifttum mit der para-Aminohippursäure	8
III.	Eigene Untersuchungen	
	Die zu vergleichenden Methoden	9
	Untersuchte Hunde	13
	Versuchsanordnung	13
	Labormethode der PAH-Bestimmung	15
	Berechnung der PAH-Clearances	17
	Ergebnisse und statistische Untersuchungen	20
IV.	Diskussion	25
V.	Zusammenfassung	29
VI.	Anhang	31
VII.	Literaturverzeichnis	38

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552710_0069

I. Aufgabe

Mit der Einführung des Begriffs der "Clearance" durch van SLYKE haben sich Verfahren zur quantitativen Beurteilung der exkretorischen Funktion der Nieren ergeben. In der Humanmedizin haben sich die renale Clearance der para-Aminohippursäure (PAH), des Inulins und des Natriumthiosulfates als Standardmethoden durchgesetzt. Da die renale Clearance durch die erforderliche Dauerinfusion der Testsubstanz sowie durch Dauerkatheter zur periodischen Messung der Harnmengen die Kooperation des Patienten voraussetzt und eine gewisse Belastung für ihn mit sich bringt, bedient man sich in der Pädiatrie eines vereinfachten Verfahrens, das bei einmaliger Injektion der Testsubstanz deren Konzentrationsabfall im Blute zum Kriterium der exkretorischen Leistung der Nieren macht. Diese "indirekte Totalclearance" hat auch in die Veterinärmedizin Eingang gefunden. Dabei darf nicht verkannt werden, dass diese Methode gegenüber der renalen Clearance mit Fehlerquellen behaftet sein kann, die dazu geführt haben, dass die indirekte Totalclearance nur als semiquantitatives Verfahren angesehen wird.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es daher sein, die renale Clearance unter Dauerinfusion mit der indirekten Totalclearance der para-Aminohippursäure (PAH) beim Hund zu vergleichen und ein Urteil darüber zu bilden, ob dieses vereinfachte Verfahren klinisch anwendbar ist.

II. Literatur

Der Clearancebegriff

Unter Clearance eines Stoffes versteht man das fiktive Plasmavolumen, welches die Nieren innerhalb einer Minute von diesem Stoff befreien (BALINT 1965). Die Bestimmung der Clearance verschiedener Stoffe ermöglicht es, Teilfunktionen der Niere zu erfassen. So werden zur Beurteilung der Filtrationsleistung Substanzen verwendet, die in den Glomerula filtriert und in den Tubuli weder rückresorbiert noch sezerniert werden, deren Clearance demnach der Menge des Glomerulumfiltrates entspricht. Die wichtigste Substanz dieser Art ist das Inulin, das SMITH, FINKELSTEIN und SMITH (1940) zur Messung der Filtrationsrate getestet haben. Die para-Aminohippursäure (PAH) ist der wichtigste Stoff zur Beurteilung der tubulären Sekretionsleistung. Sie wird vom funktionellen Nierengewebe durch Filtration und Sekretion dem Plasma vollständig entzogen, so dass ihre Clearance als Maß für den effektiven Nierenplasmastrom angesehen werden kann (SMITH, FINKELSTEIN, ALIMINOSA, CRAWFORD und GRABER 1945).

Clearancemethoden

Es sind verschiedene Methoden zur Bestimmung der Clearance entwickelt worden:

1. Die renale Clearance unter intravenöser Dauerinfusion

   Die klassische Clearanceformel von MÖLLER, McINTOSH und van SLYKE (1928) $C = \frac{UV}{P}$ enthält die Meßgrößen der renalen Clearance : Es werden das Harnminutenvolumen (V), die Konzentrationen der Clearancesubstanz im Urin (U) und im Plasma (P) bestimmt, aus denen mit der Formel die Clearance (C) der betreffenden Substanz berechnet wird. Um den Plasmaspiegel konstant zu halten, wird

die Testsubstanz über längere Zeit infundiert.

Mit diesem Verfahren haben Experimentatoren am Hunde zahlreiche Versuche gemacht, bei denen oft erheblicher Aufwand betrieben wurde. So haben HENNING, FLACH und HIRSCHMANN (1960) ihre Versuchshunde erst für die Versuchsprozedur trainiert und während der Versuche mit Dolantin analgesiert. Die Extremität, an der sie die Testsubstanzen infundierten, fixierten sie durch einen Gipsverband. Um am dehydrierten Hund den Harn quantitativ sammeln zu können, legten BALINT und FORGACZ (1965) Ureterenfisteln an. Sie bestimmten die PAH und Inulinclearance am narkotisierten Tier.

Im veterinärmedizinischen Schrifttum wurde verhältnismäßig selten und erst in letzter Zeit über Nierenfunktionsproben berichtet: ASHEIM, PERSSON und PERSSON (1961) untersuchten mit der renalen Inulin- und PAH-Clearance an narkotisierten Hunden den Einfluß von Alter und Geschlecht auf die Nierenfunktion. An wachen Hündinnen mit Pyometra bestimmte ASHEIM (1963) die Inulin- und PAH-Clearance im Rahmen umfangreicher Untersuchungen zur Klärung der Frage, ob die hierbei fast immer auftretende Polydipsie durch sekundäre Nierenschädigung bedingt ist. EWALT (1967) untersuchte mit dem renalen Verfahren die PAH- und Inulinclearance normaler, unnarkotisierter Beagles und verglich seine Ergebnisse mit denen der Literatur. Zur Untersuchung der Nierenfunktion von Hunden, die mit Leptospiren experimentell infiziert waren, bestimmten LOW, MATHER, FINKO und ANDERSON (1967) die Clearance renal. Um zu klären, ob Sedation die Funktion der Hundeniere beeinflußt, arbeiteten van ZUYLEN (1965) und FRITSCH und van ZUYLEN (1966) mit der renalen Inulin- und PAH-Clearance. Im Rahmen "experimenteller Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese der Nierenerkrankungen des Hundes" hat GÄRTNER (1967) die PAH-Clearance renal bestimmt.

Klinisch diagnostische Untersuchungen mit dieser Methode am

Hund konnten mit Ausnahme einer Veröffentlichung von GÄRTNER (1960), der die Inulin-, PAH- und Harnstoffclearance an "20 Hunden mitgeteilt und besprochen" hat, in der Literatur nicht nachgewiesen werden.

2. Renale Clearance bei einmaliger Applikation der Testsubstanz

Wegen des Aufwandes der klassischen Methode, bedingt durch langdauernde Infusion und Sammeln des Harns in mehreren Sammelperioden mit einem Harnblasendauerkatheter, wurden einige vereinfachende Verfahren vorgeschlagen.

DUTZ (1952) injizierte die Testsubstanz beim Menschen einmalig intravenös. Er setzte als P den mittleren Plasmaspiegel der Harnsammelperioden in die Formel ein. Am Hund haben mit dieser Methode CZOCK und KREIENBERG (1952) gearbeitet. Subcutan injizierte BALINT (1965) Hunden Inulin und Kreatinin und fand drei Stunden lang konstante Plasmaspiegel dieser Substanzen. Rektal verabreichten FÖLDI und MAGYAR (1953) Clearancesubstanzen beim Hund.

Alle diese Verfahren haben keine große Bedeutung erlangt, weil sie ungenaue Ergebnisse bringen (KLEINSCHMIDT 1955) und die klassische Methode nicht wesentlich vereinfachen (BALINT 1965).

3. Die Totalclearance

3.1. Die Totalclearance unter Dauerinfusion nach EARL und BERLINER (1946) (die direkte Totalclearance)

Wenn durch die Dauerinfusion der Plasmaspiegel der Testsubstanz über längere Zeit konstant gehalten wird, ist die pro Zeiteinheit aus dem Plasma eliminierte Substanzmenge der zugeführten gleich. Das UV der "klassischen" Clearanceformel kann dann durch die pro Minute infundierte Substanzmenge I_s ersetzt werden:

$$C_{totdir} = \frac{I_s}{P} \qquad (C_{totdir} = \text{direkte Totalclearance})$$

Man erfasst mit dieser Beziehung sämtliche Vorgänge, die die Clearancesubstanz dem Nachweis im Plasma entziehen. Das kön-

nen sein: Umwandlung, Speicherung und Ausscheidung. Alle extrarenalen Vorgänge, die die Substanz aus dem Plasma entfernen, werden im angloamerikanischen Schrifttum unter dem Begriff Utilisation zusammengefasst (DUTZ 1952). Wenn die Utilisation einer Substanz zu vernachlässigende Werte annimmt, entspricht ihre Totalclearance der renalen. Ob beide Clearances identisch sind, muß für jede Substanz und jede Spezies experimentell untersucht werden (BALINT 1965). So stimmen beim Menschen beide Clearances beim PAH und Inulin überein (EARL und BERLINER 1946), während das Verhältnis zwischen renaler und totaler Clearance des Mannits beim Menschen nach BERGER, FARBER und EARL (1947) 0,88 : 1 beträgt.

3.2. Die Totalclearance nach einmaliger Injektion der Testsubstanz (die indirekte Totalclearance)

Ist die Totalclearance eines Stoffes von seiner Konzentration im Plasma unabhängig, läßt sie sich auch bestimmen, wenn sich ihr Plasmaspiegel nach einmaliger Injektion in definierter Form ändert. Das machten sich NEWMAN, BORDLEY und WINTERNITZ (1944) zunutze, als sie die "single injection technique" zur Clearancebestimmung an Kindern einführten:

Aus dem exponentiellen Absinken des Plasmaspiegels nach einmaliger intravenöser Injektion der Testsubstanz und ihrem Verteilungsvolumen wird die Totalclearance berechnet (DOST 1953). Nach BALINT (1965) ist die Anwendbarkeit auch dieser Methode für jede Substanz an jeder Spezies gesondert zu prüfen.

Die bestechende Einfachheit dieses Verfahrens wird durch eine größere Ungenauigkeit erkauft, so dass einige Autoren sie als quantitatives Verfahren für Clearanceuntersuchungen am Menschen ablehnen (KLEINSCHMIDT 1955, NÜSSGENS 1955).

Andere glauben, mit ihr für klinisch diagnostische Zwecke das renale Verfahren ersetzen zu können (FÜHR 1958). In der Pädiatrie bedient man sich der indirekten Totalclearance, weil hier Dauerinfusion und Harnblasenkatheterismus große Schwierigkeiten bereiten (SCHREITER 1961).

Mit dieser Methode haben KETZ, VOGEL, LANGE und HEYM (1956) am Pferd gearbeitet. Sie verglichen die Ergebnisse, die sie mit der indirekten Totalclearancemethode und dem vereinfachten renalen Clearanceverfahren mit einmaliger intravenöser Injektion für die Clearancesubstanz Inulin erhielten, mit der Clearance des endogenen Kreatinins und fanden nur geringe Unterschiede. GÄRTNER (1967) untersuchte mit der indirekten totalen Inulinclearance die Nierenfunktion von Hunden, die einen positiven Leptospiren-Antikörper-Titer hatten. Den Einfluß der Mikrowellenbestrahlung auf die Funktion der Hundeniere untersuchte TURICH (1960) mit der indirekten Totalclearance der PAH.

Klinische Untersuchungen mit dieser Methode am Hunde stammen von ROSSOW (1960), der die PAH-Clearance klinisch gesunder und nierenkranker Hunde verglich.

SCHWARTZ-PORSCHE (1966) berichtete über "Erfahrungen mit der indirekten Inulin- und para-Aminohippursäureclearance am Hunde".

Auch einige Vereinfachungen der indirekten Totalclearancemethode wurden vorgeschlagen. Ihnen allen ist gemeinsam, dass das Verteilungsvolumen der Clearancesubstanzen nicht berücksichtigt wird. Anhand der Halbwertzeit ihres Plasmaspiegels (CLAUSEN und KLAUER 1952), oder der Neigung ihrer Blutspiegelkurve wird die Nierenfunktion beurteilt. Das zweite Verfahren halten HARVEY und HOE (1966) am Hunde klinisch für anwendbar. Diese sogenannten Clearance-Zeit-Bestim-

mungen sind nicht ohne Kritik geblieben: KLEINSCHMIDT (1955) und NÜSSGENS (1955) halten die Vernachlässigung des Verteilungsvolumens der Clearancesubstanzen nicht für gerechtfertigt.

4. Methodenvergleiche im Schrifttum mit der para-Aminohippursäure

BERGER, FARBER, EARL und JACKENTHAL (1948) und auch NÜSSGENS (1959) zeigten, dass die direkte Totalclearance der PAH beim Menschen der renalen gleich ist. BALINT und FORGACZ (1959) konnten nachweisen, dass beim Hund im oligurischen Zustande PAH im Nierengewebe abgelagert wird. Die Totalclearance ist in diesem Falle größer als die renale. Bei Diuresewerten über 1 ml/min erhielten diese Autoren mit beiden Methoden auch beim Hund gleiche Ergebnisse.

Die indirekte und die direkte Totalclearance der PAH beim Hund verglichen MANDEL, VIDT und SAPIRSTEIN (1955). Sie fanden eine gute Übereinstimmung beider Methoden. In Einzelfällen allerdings wich die indirekte Totalclearance erheblich von der direkten ab. Diese Fälle berücksichtigten die Autoren bei der Auswertung aus verschiedenen Gründen nicht.

III. Eigene Untersuchungen

Die zu vergleichenden Methoden

1. Die renale Clearance unter Dauerinfusion (C_{ren})

Zur Bestimmung der renalen Clearance müssen die Konzentration der Clearancesubstanz im Harn (U), das Harnminutenvolumen (V) und der Plasmaspiegel (P) der Clearancesubstanz möglichst genau erfasst werden. Damit die erwünschte Konzentration der Testsubstanz im Plasma möglichst schnell erreicht wird, wird vor Anlegen der Dauerinfusion eine Initialdosis dieser Substanz intravenös injiziert. Um Schwankungen des Plasmaspiegels zu vermeiden, muß die Clearancesubstanz schon einige Zeit vor der eigentlichen Clearancebestimmung infundiert werden, damit ein Gleichgewichtszustand zwischen infundierter und ausgeschiedener Menge zustande kommt.

Zur Clearancebestimmung wird der Harn in mehreren Perioden von genau bestimmter Länge gesammelt. Damit der Fehler bei der quantitativen Erfassung der Harnvolumina möglichst gering ist, muß für eine ausgiebige Diurese gesorgt werden. Aus der Zeitdauer der Perioden, der in ihnen gesammelten Menge des Urins, seiner Konzentration an Clearancesubstanz und deren Plasmaspiegel zur Periodenhalbzeit wird die Clearance für jede Periode errechnet:

$$C_{renper} = \frac{U_{per} \cdot V_{per}}{P_{per}}$$

Die renale Clearance ist dann das arithmetische Mittel der Clearances der Perioden.

2. Die direkte Totalclearance (C_{totdir})

Die direkte Totalclearance kann gleichzeitig mit der renalen

bestimmt werden. Dazu ist eine gleichmäßige Infusionsgeschwindigkeit und ein möglichst konstanter Plasmaspiegel notwendig. Aus der pro Minute infundierten Substanzmenge I_s und dem aus den Periodenplasmaspiegeln gemittelten $\overline{P}_{per}$ wird die Totalclearance errechnet:

$$C_{totdir} = \frac{I_s}{\overline{P}_{per}}$$

Die indirekte Totalclearance (C_{totind})

Dieser Methode liegt folgendes Modell zu Grunde:

Die injizierte Substanzmenge D verteilt sich in ihrem Verteilungsvolumen V_t. Wäre die Verteilung schon unmittelbar nach der Applikation zum Zeitpunkt t_o abgeschlossen, hätte das Verteilungsvolumen die Größe

$$V_t = \frac{D}{y_o} \qquad (1)$$

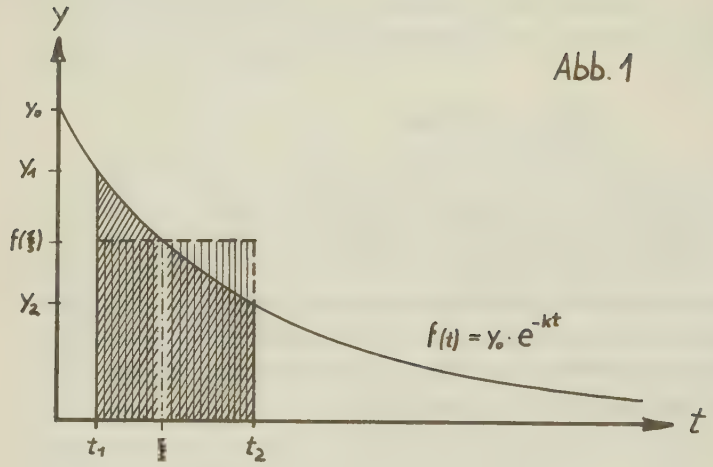
wobei y_o die theoretische Konzentration zum Zeitpunkt t_o bedeutet.

Im Anschluß an die Applikation beginnt die Ausscheidung. Die im Zeitintervall $t_1 - t_2$ den Körper verlassende Substanzmenge beträgt: $V_t \cdot y_1 - V_t \cdot y_2 = V_t (y_1 - y_2)$, wobei y_1 die Plasmakonzentration zum Zeitpunkt t_1 ist und y_2 die zur Zeit t_2. Die pro Zeiteinheit ausgeschiedene mittlere Menge A, die dem UV bzw. dem I der anderen Clearancemethoden entspricht, ist:

$$A = \frac{V_t(y_1 - y_2)}{t_2 - t_1} \qquad (2)$$

Zur Berechnung der Clearance muß dieser Ausdruck durch einen mittleren Plasmaspiegel dividiert werden, der folgendermaßen berechnet wird. Die Plasmakonzentration der Clearancesubstanzen ist nach einmaliger Injektion in Form einer Exponentialfunktion von der Zeit abhängig (DOST 1953):

$$y_t = y_o e^{-kt}$$



Der Plasmaspiegel als Funktion der Zeit

Als mittlerer Plasmaspiegel wird bei der indirekten Totalclearance der Integralmittelwert $f(\xi)$ dieser Funktion zwischen t_1 und t_2 eingesetzt:

$$f(\xi) = \frac{\int_{t_1}^{t_2} y_0 e^{-kt} dt}{t_2 - t_1} = \frac{y_1 - y_2}{k(t_2 - t_1)} \qquad (3)$$

$f(\xi)$ ist die Höhe des senkrecht schraffierten Rechtecks (Abb. 1), welches ebenso groß ist wie die schräg schraffierte Fläche des bestimmten Integrals der Funktion in den Grenzen t_1 und t_2. Aus den Formeln 2 und 3 ergibt sich die indirekte Totalclearance:

$$C_{totind} = V_t \cdot k \qquad (4)$$

Die Größen V_t und k sind der direkten Messung nicht zugänglich.

V_t errechnet man nach Formel 1 aus der injizierten Substanzmenge und y_o. Man erhält y_o durch Extrapolation, wenn man die aus den einzelnen Plasmaspiegelwerten ermittelte Kurve auf semilogarithmischem Papier, auf dem sie laut Funktionsgleichung eine Gerade bildet, aufträgt und den Wert y_o zum Zeitpunkt t_o abliest. Der Wert für k läßt sich nach DOST (1953) bestimmen:

$$k = \frac{\ln 2}{HWZ} \qquad (5)$$

Hierbei bedeuten HWZ die Halbwertzeit des Plasmaspiegels, die ebenfalls aus der Kurve abgelesen werden kann, und ln den natürlichen Logarithmus.

Aus Formel 1, 4 und 5 ergibt sich die Formel für die indirekte Totalclearance:

$$C_{totind} = \frac{D \cdot \ln 2}{y_o \cdot HWZ}$$

Eine rechnerische Auswertung schlägt ROSSOW (1960) vor. Er hat dabei allerdings nur zwei Plasmaspiegelwerte berücksichtigt, so dass Abweichungen einzelner Werte von der idealen Geraden als Fehlerquellen stärker in Erscheinung treten können.

Die Extrapolation der Plasmaspiegelfunktion nach t_o stellt eine grobe Vereinfachung der natürlichen Verhältnisse dar; denn die Verteilung der Substanz benötigt eine gewisse Zeit, während der sie schon von den Nieren ausgeschieden wird, so dass anfangs nicht die gesamte injizierte Substanzmenge ihr Verteilungsvolumen ausfüllt. Das berechnete Verteilungsvolumen entspricht demnach dem tatsächlichen nicht. Der exponentielle Blutspiegelabfall beginnt erst, wenn die Verteilung abgeschlossen ist. Bei der PAH beginnt die Plasmaspiegelkurve mit einem steileren Anfangsteil, der im allgemeinen nach etwa 30 Minuten in die Exponentialfunktion übergeht. Erst dieser Teil wird zur Berechnung herangezogen.

Untersuchte Hunde

Für die Versuche standen 14 Versuchshunde der Klinik und vier Patienten zur Verfügung. Acht dieser Hunde waren Rüden. Die Tiere waren ein bis sieben Jahre alt. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 13 und 32 kg. Bei allen Hunden wurden Harn- und Blutstatus, die Serumelektrolyte und der Serumharnstoffgehalt bestimmt. Mit Ausnahme des Hundes Nr. 13 konnten bei keinem auffällig von der Norm abweichende Werte gefunden werden. Der Hund Nr. 13 hatte eine unreifzellige Lymphadenose mit Hyperkalziämie und Azotämie.

Versuchsanordnung

Einige Tage vor dem Versuch wurde mit dem indirekten Totalclearanceverfahren die PAH-Clearance des Probanden bestimmt. Anhand des hierbei gefundenen Wertes, des gewünschten PAH-Plasmaspiegels von 3 mg/100 ml und der beabsichtigten Infusionsgeschwindigkeit wurde mit der Clearanceformel die pro Minute beim renalen Verfahren zu infundierende PAH-Menge und daraus die Konzentration der Infusionslösung berechnet. Sie wurde unmittelbar vor Versuchsbeginn mit den Präparaten Nephrotest (para-aminohippursaures Natrium) der Firma Cassella-Riedel und Sterofundin der Firma Braun-Melsungen hergestellt. Um die PAH bei der Injektion zur indirekten Totalclearancebestimmung besser dosieren zu können, wurde aus der 20%igen Originallösung eine 8%ige hergestellt. Es wurden jeweils 40 mg PAH pro kg Körpergewicht intravenös injiziert. Jedoch wurde die zu injizierende Menge immer so gerundet, dass sie - je nach Skalenschritt der hierfür verwendeten geeichten Spritzen - exakt zu dosieren war.

Sämtliche Versuche begannen in den frühen Morgenstunden, so dass die Tiere mindestens 14 Stunden nicht gefressen hatten, um einen Einfluß der Fütterung auf das Clearanceergebnis auszuschalten (BALINT 1965). Damit nicht durch eventuelle Tagesschwankungen

unterschiedliche Ergebnisse vorgetäuscht werden konnten, wurde die indirekte totale PAH-Clearance vor der renalen am gleichen Tage bestimmt.

Bei den Versuchen 1 bis 12 erhielten die Hunde zu Beginn 800 bis 1000 ml Wasser pro m^2 Körperoberfläche durch die Magensonde. Etwa eine halbe Stunde später wurden sie auf einem Tisch ausgebunden, ein Harnblasendauerkatheter wurde eingeführt und Harn zur Bestimmung der Harnleerwertkonzentration entnommen. Dann wurde aus einer Vena cephalica antebracchii Blut zur Plasmaleerwertbestimmung entnommen und die PAH intravenös injiziert. Beginnend 30 Minuten nach der Injektion wurden in Abständen von 15 Minuten fünf Blutproben der Vena cephalica antebracchii der Injektionsgegenseite entnommen. Der Harn wurde periodenweise gesammelt.

Nach der 5. Blutentnahme erhielt der Hund nochmals 800 bis 1000 ml Wasser pro m^2 Körperoberfläche per os. Danach wurde ein Venenkatheter oder eine Braunüle (1R) in die Vene, in die vorher die PAH injiziert worden war, eingeführt. Aus dem vermutlichen PAH-Verteilungsraum von ca. 40 % des Körpergewichts und dem erwünschten PAH-Plasmaspiegel wurde die nachzudosierende PAH-Menge errechnet. Sie wurde intravenös injiziert. Die Infusion wurde angeschlossen. Hierfür wurde eine Infusionspumpe[1] verwendet, die kontinuierliche Infusionen von unbegrenzter Dauer ermöglichte. Die Infusionsflüssigkeit wurde durch ein Wasserbad von ca. 40°C an die Infusionsstelle geleitet. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 0,2 ml/min. Die Vorinfusionsperiode dauerte eine Stunde, wobei der Harn periodenweise gesammelt wurde. Die Harnsammelperioden zur renalen Clearancebestimmung dauerten 15 bis 20 Minuten, wobei zu Beginn jeder und am Ende der letzten Blut entnommen wurde. In der Regel waren es vier Perioden.

1) Modell Unita II b der Firma Braun Melsungen, deren Arbeitsgenauigkeit vom Werk mit ± 0,1 % angegeben wird.

Bei allen anderen Versuchen wurde auf eine orale Wassergabe verzichtet. Während der indirekten Totalclearancebestimmung konnten sich die Tiere frei im Versuchsraum bewegen. Erst zur renalen Clearancebestimmung wurden sie ausgebunden. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 3,75 ml/min. Die Vorinfusionsperiode dauerte so lange, bis ein ausreichender Harnfluß einsetzte (etwa 1,5 ml/min . m^2), mindestens jedoch eine Stunde.

Zur Harnblasenkatheterisierung wurden - auch bei Hündinnen - Rüschkatheter verwendet.

Solange während der Clearanceperioden der Harn gleichmäßig aus dem Katheter tropfte, wurde auf jede Manipulation zur Blasenentleerung verzichtet. Traten Stockungen auf, wurde der Katheter vorsichtig hin und her bewegt. Meistens entleerte sich dann eine größere Menge Harn und das gleichmäßige Tropfen setzte wieder ein. War diese Manipulation erfolglos, wurden 40 bis 60 ml Luft insuffliert, um durch den Dehnungsreiz den Entleerungsreflex auszulösen. Dadurch kam es mitunter zu Blutungen, die meist in kurzer Zeit wieder aufhörten. Waren sie stärker oder hielten sie länger als eine Harnsammelperiode an, wurde der Versuch abgebrochen.

Die Blutproben wurden innerhalb 10 Minuten nach der Entnahme zentrifugiert. Das Serum wurde abgehebert. Die PAH-Konzentrationen wurden am Versuchstage bestimmt.

Labormethode der PAH-Bestimmung

In Anlehnung an das Verfahren nach KIMBEL (1954) wurde die para-Aminohippursäure nach der von FRITSCH (1956) beschriebenen Mikromethode aus dem Serum bestimmt.

Prinzip:

Der PAH-Nachweis beruht dabei ebenso wie bei der Originalmethode

von SMITH (1951) darauf, dass die para-Aminohippursäure mit ihrer Aminogruppe an die Aminogruppe eines anderen aromatischen Amins zu einem Azofarbstoff gekuppelt werden kann (MERTZ 1952): Im sauren Milieu wird die PAH durch Natriumnitrit diazotiert. Nachdem das überschüssige Nitrit durch Aminosulfonsäure beseitigt ist, kann dieses Diazoniumsalz sich mit N-Äthyl-α-Naphthylamin zu einem sehr beständigen, roten Azofarbstoff verbinden.

Analysengang:

Die Enteiweißung erfolgt im basischen Milieu: Zu 5,0 ml 0,45%igem Zinksulfat gibt man 1 ml 0,1 n Natronlauge und dazu 0,2 ml Serum (bzw. Harn oder Standardlösung). Nach einigen Minuten wird zentrifugiert, bis der Überstand völlig klar ist. Zum abgegossenen Überstand werden gegeben: 0,5 ml 2,0 normale Salzsäure und 0,5 ml 0,2%iges Natriumnitrit, das stets frisch gelöst werden muß. Es wird kräftig geschüttelt, damit die Diazotierung schneller stattfindet. Nach fünf Minuten werden 0,5 ml 2,0%ige Aminosulfonsäure hinzugegeben. Wieder wird kräftig geschüttelt. Stickstoff steigt in feinen Bläschen auf. Nach fünf Minuten werden 0,5 ml 1,0%iges N-Äthyl-α-Naphthylaminohydrobromid hinzugegeben.

Bis zur Entwicklung der vollen Farbintensität vergehen mindestens 45 Minuten. Deshalb wurde sie erst nach 60 Minuten fotometrisch gemessen. Hierfür wurde das Gerät Elko II der Firma Zeiss mit dem Filter S 53 verwendet. Es wurde gegen den Reagenzienleerwert gemessen.

Alle Proben wurden doppelt bestimmt. Die Konzentrationen wurden aus den Extinktionen - bei den Serumproben nach Abzug der Leerwertextinktion - mit Hilfe eines Eichfaktors berechnet. Hierfür wurden getrennt voneinander zwei 10 mg%ige PAH-Standardlösungen angesetzt, die - ebenfalls in Doppelbestimmungen - wie die Serum- und Harnproben behandelt wurden. Bevor der Harn zur Analyse kam, wurde die Harnmenge einer jeden Sammelperiode auf 1000 ml aufgefüllt und - je nach erwarteter Clearance - noch einmal 1 : 2 oder 1 : 3 verdünnt.

Fehler der Labormethode:

Auf Grund der Streuung der Extinktionen von 48 Doppelbestimmungen wurde die Genauigkeit der Labormethode mit der Formel

$$s^2 = \frac{1}{2k} \sum_{i=1}^{k} (a_1 - a_2)^2$$

getestet (WEBER 1967, S. 100). Dabei ist :

- k - die Anzahl der Doppelbestimmungen
- a_1 - die gleich 100 gesetzte Extinktion der ersten Bestimmung
- a_2 - die Extinktion der zweiten in Prozent der ersten

Es errechnete sich eine Streuung der Doppelbestimmungen von

$$s = \pm 1{,}2\ \%$$

Den mittleren Unterschied der mit dieser Methode gefundenen Werte von denen der Methode nach SMITH (1951), bei der 2 ml Serum pro Bestimmung notwendig sind, gibt FRITSCH (1956) mit 1,81 % an.

Berechnung der PAH-Clearances

1. Renale Methode

Bei der Berechnung der renalen PAH-Clearance wurde das Harnvolumen der Sammelperioden durch den Wert V^* ersetzt. V^* bezeichnet die auf 1000 ml und dann 1 : 2 oder 1 : 3 verdünnte Harnportion einer Periode. Er betrug also 2000 oder 3000 ml. In V^* war die PAH in der Konzentration U^* gelöst. Hieraus und aus der Periodendauer Δt_{per} läßt sich die PAH-Clearance jeder Periode berechnen:

$$C_{renper} = \frac{V^* \cdot U^*}{\Delta t_{per} \cdot P_{per}}$$

worin P_{per} den Mittelwert der PAH-Plasmaspiegel zu Beginn dieser und der nächsten Periode bedeutet; dabei wäre allerdings noch der Harnleerwert zu berücksichtigen. Eine direkte Differenzbildung wie bei den Serumleerwerten ist hier nicht möglich, weil die Diurese und damit die Konzentration der Harnportion, die zur Leerwertbestimmung dient, sich von der der Clearanceperioden meist erheblich unterscheidet. Deshalb wurde ein Korrekturglied eingeführt, das in Anlehnung an das von BALINT (1965) vorgeschlagene Verfahren folgendermaßen berechnet wurde:

In der Annahme, dass bei gleichbleibender Diurese auch die Harnleerwertkonzentration gleichbleibt, war vor der Injektion der PAH zur indirekten Totalclearance Urin zur Bestimmung der Harnleerwertkonzentration entnommen worden. Harnleerwertvolumen (V_L) und Periodendauer(Δt_L) waren nach der Injektion gemessen worden. Hieraus läßt sich das UV-Produkt für den Leerwert berechnen, das vom UV-Produkt der Clearanceperioden abgezogen werden könnte. Da aber statt der eigentlichen Harnvolumina das Volumen V* zur Clearanceberechnung verwendet wurde, mußte der Ausdruck anders formuliert werden:

Wäre der Leerwertharn ebenfalls auf V* verdünnt worden, hätte er die Konzentration:

$$C^*_{HL} = \frac{C_{HL} \cdot V_L}{V^*}$$

wobei C_{HL} die Harnleerwertkonzentration ist.

Da alle Clearanceperioden verschieden lange dauern können, muß dieser Ausdruck noch durch die Dauer der Harnleerwertperiode dividiert werden, um an entsprechender Stelle mit dem Δt der Clearanceperioden multipliziert werden zu können:

$$K_{HL} = \frac{C_{HL} \cdot V_L}{V^* \cdot \Delta t_L}$$

$K_{HL} \cdot \Delta t_{per}$ könnte dann von U* subtrahiert werden.

Es hat sich gezeigt, dass in keinem Falle das Korrekturglied das Clearanceergebnis um mehr als 0,5 % verändert hat.

2. Direkte Totalclearance

Die direkte Totalclearance wurde aus dem Mittel der Periodenplasmaspiegel und der pro Minute infundierten PAH-Menge I_{PAH} berechnet. Da die PAH-Konzentrationen in mg/100 ml angegeben wurden, galt folgende Formel:

$$C_{totdir} = \frac{I_{PAH}}{\bar{P}_{per}} \cdot 100$$

3. Indirekte Totalclearance

Die Konzentrationen der einzelnen Serumproben wurden auf semilogarithmischem Papier über ihren Entnahmezeiten aufgetragen. Im allgemeinen ließ sich leicht eine Gerade durch die so erhaltenen Punkte ziehen, wobei der erste und/oder der letzte Wert mitunter stärker abwichen. War die Lage der Geraden nicht sicher zu bestimmen, wurde der Schwerpunkt der Werte berechnet, durch den dann die Gerade laufen mußte. Als Koordinaten des Schwerpunktes wurden das arithmetische Mittel der Entnahmezeiten und das geometrische der PAH-Konzentrationen angenommen.

Aus der Kurve wurden die Werte für die fiktive Anfangskonzentration (y_o) und die Halbwertzeit (HWZ) abgelesen. Hieraus und aus der injizierten PAH-Menge konnte die indirekte Totalclearance berechnet werden. Wegen der Dimension der PAH-Konzentrationen galt auch hier:

$$C_{totind} = \frac{D \cdot \ln 2}{y_o \cdot HWZ} \cdot 100$$

Die mit den einzelnen Methoden gefundenen Werte für die PAH-Clearance wurden auf die Oberfläche der Hunde bezogen. Dafür fand die Formel von MEEH mit der Konstanten 10,7 Verwendung:

$$O = 10{,}7 \cdot G^{\frac{2}{3}}$$

Ein Beispiel zur Versuchsberechnung findet sich im Anhang.

Ergebnisse und statistische Untersuchungen

Von insgesamt 30 Versuchen konnten nur 18 ausgewertet werden. Drei Patientenhunde waren so unruhig, dass die Versuche mit ihnen abgebrochen werden mußten. Bei drei Hunden kam, solange sie ausgebunden waren, trotz massiver Wassergabe keine ausreichende Diurese zustande. Wegen starker Hämaturie wurden zwei Versuche abgebrochen. Bei den Versuchen 1, 14, 18 und 22 wurde die renale Clearance wegen des zu stark schwankenden Plasmaspiegels nicht berechnet.

Die indirekte Totalclearance konnte in allen Fällen berechnet werden. Die Ergebnisse der 18 Versuche sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Weil ein Einfluß der Diurese auf das Clearanceergebnis zu bestehen schien, wurden aus den Versuchen zwei Gruppen gebildet:

Die Gruppe A enthält alle Versuche, bei denen die Diurese während der indirekten Totalclearancebestimmung nach vorheriger Wassergabe größer war als 1,5 ml/min . m^2, die Gruppe B alle die, bei denen der Harnfluß in diesem Versuchsteil wesentlich geringer war.

Die Versuche 11, 17 und 21 wurden keiner dieser Gruppen zugeordnet. Bei Versuch 11 lag die Diurese nur knapp unter dem geforderten Wert. Bei Versuch 21 betrug die Diurese zwar gerade 1,5 ml/min . m^2 während der indirekten Totalclearancebestimmung, jedoch hatte der Hund vorher kein Wasser bekommen. Der Versuch 17 mit Hund Nr. 13, dem Azotämiker, wurde nicht bei der Gruppenbildung berücksichtigt, da hier die PAH-Clearance stark erniedrigt war.

In Tab. 2 (Anhang) sind in den letzten Spalten die Differenzen der mit den drei Methoden bestimmten PAH-Clearances angegeben. Die Differenz zwischen renaler und direkt totaler Clearance eines Versuchs wurde mit z_{12} bezeichnet.

Als Mittelwert dieser Unterschiede ergab sich:

$$\bar{z}_{12} = + 16{,}0 \pm 17{,}9 \text{ ml/min} \cdot \text{m}^2 \quad (n = 18)$$

Da nach BALINT und FORGACZ (1959) beim Hund totale und renale Clearance der PAH übereinstimmen, wenn die Diurese größer ist als 1 ml/min, wird dieser mittlere Unterschied von 16,0 ml/min $\cdot$ m^2 aus methodischen Gründen als Versuchsfehler einseitig der renalen Clearancebestimmung zugeschrieben.

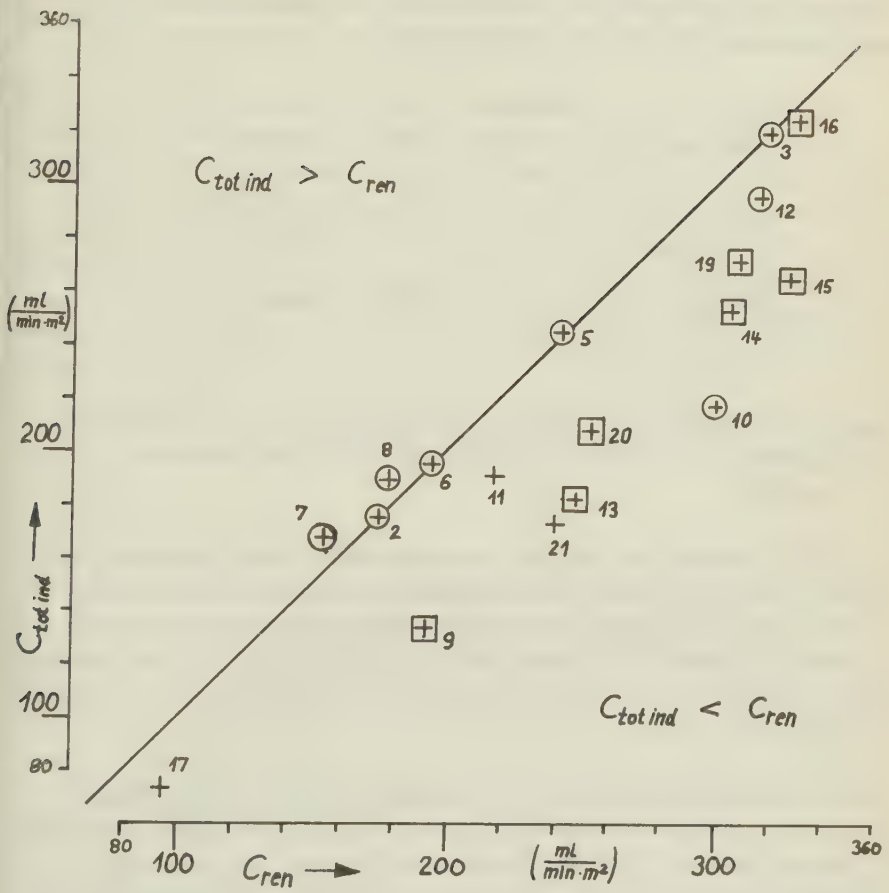


Abb. 2: Graphische Darstellung der mit der renalen und mit der indirekt totalen Methode gefundenen Werte für die PAH-Clearance

\+ keiner Gruppe zugehörige Versuche
⊕ Versuche der Gruppe A
⊞ Versuche der Gruppe B

Die Zahlen unter den Werten bezeichnen den Versuch.

z_{31} bezeichnet die Differenz der indirekten Totalclearance und der renalen Clearance in jedem Versuch. Es ergaben sich folgende Mittelwerte mit ihren Streuungen:

insgesamt: $-29,5 \pm 30,7$ ml/min.m^2
n = 18

Gruppe A : $-10,2 \pm 31,2$ ml/min.m^2
n = 8

Gruppe B : $-47,8 \pm 19,6$ ml/min.m^2
n = 7

Insgesamt wurde die PAH-Clearance mit der indirekten Totalclearancemethode um $29,5 \pm 30,7$ ml/min.m^2 niedriger gefunden als mit der renalen.

Bei den Versuchen der Gruppe A war die Abweichung im Mittel geringer, wobei die Einzelunterschiede im gleichen Maße streuten. In der Gruppe B dagegen wurde eine erheblich größere mittlere Abweichung gefunden. Die geringere Streuung kann auf Zufall beruhen. In der graphischen Darstellung (Abb. 2) treten diese Verhältnisse deutlich hervor.

Die mittleren Abweichungen z_{31} wurden mit dem Paarvergleich (t - Test) (WEBER 1967, S. 187) statistisch untersucht. Die Prüfhypothese lautete: die mittleren Abweichungen der Ergebnisse der indirekten totalen von der renalen PAH-Clearance lassen sich durch Zufall erklären.

Für die Versuche insgesamt (n = 18) konnte die zu prüfende Hypothese mit 95%iger Wahrscheinlichkeit widerlegt werden ($P < 0,05$).

Für die Gruppe B liess sich die mittlere Abweichung mit hoher Signifikanz sichern ($P < 0{,}01$). In der Gruppe A dagegen war der mittlere Unterschied der Ergebnisse statistisch nicht zu sichern.

Da das Hauptkriterium für die Gruppeneinteilung die Größe der Diurese während der indirekten Totalclearancebestimmung war, wurden die Beziehungen zwischen Diurese und PAH-Clearance statistisch geprüft. Hierbei konnten nur die renalen und die direkt totalen Clearancebestimmungen untersucht werden, weil hier die Clearance periodenweise berechnet werden konnte, so dass Clearancewerte und Harnminutenvolumina innerhalb eines Versuchs mehrfach bestimmbar waren. Es wurde folgendes statistisches Modell verwendet:

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta x_{ij} + e_{ij}$$

Es bedeuten:

- y_{ij} - der Clearanceeinzelwert der Periode j des Hundes i
- μ - Mittelwert der Grundgesamtheit der Clearance
- α_i - der als fest angenommene Hundeeffekt (d.i. die Differenz des "wahren" mittleren Clearancewertes des Hundes i (μ_i) zu μ)
- β - Regressionskoeffizient der Grundgesamtheit, der die Abhängigkeit der Clearance von der Diurese charakterisiert
- x_{ij} - Diurese des Hundes i in der Periode j
- e_{ij} - Bestimmungsfehler der Clearancewerte

Geprüft wurde die Hypothese $H_o : \beta = 0$. Das heißt: Es besteht keine Korrelation zwischen Clearance und Diurese. Unter Berücksichtigung der Modellvoraussetzungen (WEBER 1967, S. 385) mußte H_o für die renale Clearance abgelehnt werden, weil die aus dem Material berechnete mittlere Abhängigkeit der Prüfhypothese widersprach ($P < 0{,}01$). Als dimensionsloses Maß für den Grad dieser Abhängigkeit wurde der Korrelationskoeffizient $r = 0{,}51$ ermittelt. $r = 1$ bedeutet deterministische Abhängigkeit, $r = 0$ schließt jede Abhängigkeit aus. Für die direkte Totalclearance ergab sich

eine noch gesicherte ($P < 0,05$), jedoch etwas geringere Korrelation mit dem Koeffizienten $r = 0,3$.

IV. Diskussion

Als sicherstes Verfahren zur Bestimmung der PAH-Clearance wird die renale Methode angesehen (BALINT 1965, SCHREITER 1961). Zuverlässige Ergebnisse dieser Methode sind aber an bestimmte Bedingungen gebunden: wie quantitatives Sammeln der Harnvolumina der Clearanceperioden, einen möglichst konstanten Plasmaspiegel, ausreichende und vor allem gleichmäßige Diurese.

Die Tatsache, dass die direkte Totalclearance bei den vorliegenden Versuchen im Mittel kleiner war als die renale, zeigt, dass hier den renalen Clearancebestimmungen Fehler anhaften können, denn die Totalclearance müßte der renalen mindestens gleich sein. Als Maß für die Größenordnung dieses methodischen Fehlers wurde der mittlere Unterschied der direkten Totalclearance von der renalen angenommen. Die Tab. 2 zeigt, dass dieser Fehler wahrscheinlich zum Teil durch Diureseschwankungen verursacht worden ist, die das renale Clearanceergebnis folgendermaßen beeinflussen können:

Bei gleichbleibender Größe des Totraums der Harnwege sind Diureseschwankungen sofort erkennbar. Die geänderte Konzentration aber zeigt sich erst nach der Zeit, die für die Passage durch die Harnwege nötig ist. Es wird also bei sich verstärkender Diurese die renale Clearance zu groß (V schon größer, U noch nicht erniedrigt) und bei sich vermindernder zu klein bestimmt (V schon kleiner, U noch nicht erhöht) (BALINT 1965).

Hieraus ergibt sich, dass Änderungen des Harnflusses mit dem Grad der Fehlbestimmung korrelieren, wodurch möglicherweise die statistisch gesicherte Beziehung zwischen Diurese und unseren renalen Clearanceergebnissen erklärbar ist. Zwar war auch eine Korrelation der direkten Totalclearance mit der Diurese statistisch gesichert, hier muß aber berücksichtigt werden, dass die dazu berechneten "Periodenclearances" lediglich als Transformation der jeweiligen Periodenplasmaspiegel angesehen werden können. Daher kann hier nur von einer Korrelation zwischen Diurese und PAH-Plasmaspiegel gesprochen werden, aus der nicht ohne weiteres auf eine Abhängigkeit zwischen Diurese und PAH-Clearance geschlossen werden kann.

Eine konstante Diurese konnte nur bei den Versuchen 7 und 17 erreicht werden, bei denen dann auch die direkte Totalclearance und die renale übereinstimmen.

Auch nachdem die orale Wassergabe durch gleichmäßige intravenöse Flüssigkeitszufuhr ersetzt war, kam kein gleichmäßiger Harnfluß zustande. Hieraus können sich die großen Schwankungen der "Periodenclearances" innerhalb eines Versuches erklären.

Ähnliche Periodenschwankungen der Clearancewerte weisen die Versuche von HENNING, FLACH und HIRSCHMANN (1960) am sedierten Hund auf. Diureseschwankungen der gleichen Größenordnung bei wachen und bei sedierten Hunden gab van ZUYLEN (1965) an, der über die Clearance in den einzelnen Perioden keine Angaben machte.

Für die Einteilung der Versuche in die Gruppen A und B war die Größe der Diurese während der Bestimmung der indirekten Totalclearance maßgebend. Dabei ist zu berücksichtigen, dass alle Versuche der Gruppe A auch der Versuchsgruppe angehören, bei der in allen Versuchsabschnitten gleiche Bedingungen bestanden: Wasser wurde oral vor der indirekten und vor der renalen Clearancebestimmung gegeben. Der Harnblasenkatheter blieb während des gan-

zen Versuchs liegen, und die Hunde waren von Anfang an ausgebunden.

In der Gruppe B entsprachen sich nur bei Versuch 9 die Bedingungen in beiden Abschnitten. Bei allen anderen Versuchen dieser Gruppe waren die Hunde während der indirekten Totalclearancebestimmung lediglich angeleint und wurden erst zur renalen Clearancebestimmung ausgebunden, während der ihnen größere Flüssigkeitsmengen infundiert wurden. Die unterschiedlichen mittleren Differenzen in den Gruppen können daher nicht ausschließlich der unterschiedlichen Diurese zugeschrieben werden.

In Gruppe A liegt der mittlere Unterschied zwischen indirekt totaler und renaler PAH-Clearance von -10,2 $\pm$ 31,2 ml/min . m^2 in der Größenordnung des angenommenen mittleren Versuchsfehlers unserer renalen Clearancebestimmungen von $\pm$ 16,0 ml/min . m^2.

In der Gruppe B wurde die indirekte Totalclearance im Mittel signifikant niedriger bestimmt als die renale Clearance. Die mittlere Differenz beträgt hier: -47,8 $\pm$19,6 ml/min . m^2. Auch wenn man annimmt, dass bei den vorliegenden Versuchen die renale Clearance etwas zu hoch bestimmt worden ist, folgt, dass die indirekte Totalclearance dann niedriger ist als die renale, wenn sie wie üblich am nicht ausgebundenen Hund und ohne Wassergabe bestimmt wird.

Die Übereinstimmung der indirekten Totalclearance mit der renalen Clearance in der Gruppe A ist gut angesichts der Fehlerquellen dieses oft als semiquantitativ angesehenen Verfahrens. GÄRTNER (1967) hielt die indirekte Totalclearance zur Bestimmung der Filtrationsrate mit Inulin für brauchbar. Bei der PAH jedoch fand er bei einer Dosis von 2 g PAH pro Hund nur in einer kurzen Zeitspanne von 30 bis 40 Minuten auswertbare Plasmaspiegelkurven und lehnte deshalb diese Methode für seine Untersuchungen am Hund zur Bestimmung der PAH-Clearance ab. ROSSOW (1960) erhielt bei

einer PAH-Dosis von ca. 40 mg/kg zwischen der 35. und 75. Minute nach der Injektion brauchbare Plasmaspiegelkurven. Zwischen der 30. und 90. Minute p.i. fand SCHWARTZ-PORSCHE (1966) in 50 % der Fälle und zwischen der 45. und 90. Minute in 25 % auswertbare Kurven. Bei unseren Versuchen lagen die Entnahmezeiten zwischen der 30. und 90. Minute nach der Injektion. Es konnten in diesem Zeitraum immer auswertbare Plasmaspiegelkurven gefunden werden, wobei der 1. und/oder der letzte Wert mitunter nicht berücksichtigt wurden. SCHWARTZ-PORSCHE und ROSSOW halten die indirekte Totalclearance der PAH für klinisch anwendbar. Am Hunde haben MANDEL, VIDT und SAPIRSTEIN (1955) die indirekte Totalclearance der PAH mit der direkten verglichen. Die von ihnen auf das Körpergewicht der Hunde bezogenen Clearancewerte wurden aus dem angegebenen Zahlenmaterial auf die Oberfläche ihrer Versuchshunde umgerechnet. Daraus ergab sich, dass bei ihnen im Mittel aus 16 Versuchen die indirekte Totalclearance von der direkten um + 39,6 ±43,1 ml/min . m^2 abwich. Dass sie für die indirekte Totalclearance größere Werte fanden, mag sich dadurch erklären, dass sie die Plasmaspiegelkurve nur bis zur 30. Minute auswerteten. Allerdings benutzten sie ein anderes Berechnungsschema, mit dem sie den steileren Anfangsteil der Plasmaspiegelkurve als Ausdruck für die Verteilung der PAH im Körper berücksichtigten. Die Streuung ihrer Einzelunterschiede von ±43,1 ml/min . m^2 entspricht größenordnungsmäßig der Streuung der Einzelunterschiede unserer 18 Vergleiche von ± 30,7 ml/min . m^2. Diese Streuung kann als ungefähres Maß für die Unsicherheit der Ergebnisse der indirekten Totalclearance angesehen werden. Sie liegt noch in der Grössenordnung des einfachen Streubereiches der in der Literatur angegebenen Normwerte für die unter Dauerinfusion renal bestimmte PAH-Clearance des Hundes. Im einzelnen werden als Normwerte angegeben:

ASHEIM et al. (1961):	263 ±62 ml/min.m^2
EWALT (1967):	251,81 ±24,6 ml/min.m^2 (nur Beagles)
RUSSO et al. (1952):	238 ±66 ml/min.m^2

Renal bestimmte Normwerte der PAH-Clearance des Hundes sind allerdings auf die indirekte Totalclearance nicht ohne weiteres zu übertragen, weil bei ihr die Hunde im Gegensatz zu renalen Clearancebestimmungen nicht ausgebunden werden und auch keine großen Wassermengen erhalten.

Die indirekte Totalclearance läßt sich mit relativ geringem Aufwand für Patient und Untersucher auch an unruhigen und aggressiven Hunden bestimmen. Sie ermöglicht es, die PAH-Clearance mit der für Routineuntersuchungen ausreichenden Genauigkeit zu berechnen. Über ihre Anwendbarkeit bei stark erniedrigter Clearance und in Fällen, bei denen etwa durch Oedeme der Verteilungsraum der PAH pathologisch verändert sein kann, kann im Rahmen dieser Arbeit keine Aussage gemacht werden.

V. Zusammenfassung

In 18 Versuchen wurde an 14 ein- bis siebenjährigen Hunden von 13 bis 32 kg Körpergewicht die indirekte totale und die renale PAH-Clearance bestimmt. Bei einem Teil der Versuche wurden die Tiere während der indirekten Totalclearance ebenso wie bei der renalen ausgebunden. Sie erhielten Wasser per os. Weil hierbei eine gleichmäßige Diurese nicht zustande kam, wurde bei den anderen Versuchen die orale Wassergabe durch intravenöse Flüssigkeitszufuhr ersetzt. Bei diesen Versuchen waren die Tiere während der indirekten Totalclearance lediglich angeleint. Ein konstanter Harnfluß konnte auch bei diesen Versuchen nicht erreicht werden. Die Clearance schien von der Diurese beeinflußt zu werden. Deshalb wurden die Versuche nachträglich in die Gruppen A und B eingeteilt. In der Gruppe A war die Diurese während der indirekten Totalclearance hoch, in der Gruppe B

niedrig. Die Gruppe A deckte sich weitgehend mit dem Teil der Versuche, bei denen gleiche Versuchsbedingungen während der indirekt totalen und der renalen Clearance bestanden. Die Gruppe B enthält mit einer Ausnahme die Versuche, bei denen die Versuchsbedingungen bei beiden Methoden verschieden waren. Im Mittel wich die indirekte Totalclearance der PAH in der Gesamtgruppe um -29,5 $\pm$30,7 ml/min . m^2, in der Gruppe A (n = 8) um -10,2 $\pm$31,2 ml/min . m^2 und in Gruppe B (n = 7) um -47,8 $\pm$19,6 ml/min . m^2 von der renalen Clearance ab. In der Gesamtgruppe und in der Gruppe B konnte der mittlere Unterschied statistisch gesichert werden ($P < 0,05$, bzw. $P < 0,01$). Die unterschiedlichen Ergebnisse in den Gruppen konnten nicht der unterschiedlichen Diurese während der indirekten Totalclearance allein zugeschrieben werden. Sie können ebenso durch die unterschiedlichen Versuchsbedingungen bedingt sein. Eine Beziehung zwischen den Ergebnissen der renalen PAH-Clearance und der Diurese war zwar nachweisbar, jedoch konnte nicht ausgeschlossen werden, dass sie durch diureseabhängige Fehlerquellen vorgetäuscht worden war. Die Genauigkeit der indirekten Totalclearance reicht für die üblichen diagnostischen Fragestellungen aus. Renal ermittelte Normwerte sind auf sie nicht ohne weiteres übertragbar, weil beide Methoden im allgemeinen unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt werden.

VI. Anhang

Protokoll des Versuchs 15

Diagramm der PAH Plasmaspiegelkurve bei der indirekten Total-clearance des Versuchs 15

Berechnungstabelle des Versuchs 15

Tabelle der Ergebnisse

Versuchsprotokoll des Versuchs 15

Hund 12, Beagle, zweijährig, Rüde, 18,0 kg

7^{30} Versuchsbeginn
gründliche Blasenentleerung mit einem Katheter (Leerwertharn)
7^{40} = t_o Beginn der indirekten Totalclearancebestimmung

t (min)		
	Entnahme der Blutleerwertprobe	
0 -	Injektion (720 mg PAH in Vena cephalica antebracchii links)	
29-	1. Blutprobe aus Vena ceph. antebr.	rechts
40,75	2. " " " " "	"
62,75	3. " " " " "	"
74	4. " " " " "	"
87,75	5. " " " " "	"

gründliche Blasenentleerung (Katheter) um 8^{13} (11 ml)
9^{20} Ausbinden des Hundes auf einem Operationstisch, Einführen des Harnblasendauerkatheters
9^{50} Injektion von 180 mg PAH durch Braunüle 1R in die linke Vena cephalica antebracchii. Anschluß der Infusion. Infusionsgeschw.: 3,75 ml/min ≙ 7,5 mg PAH/min.
9^{59} Beginn der Vorinfusionsperiode:

Δt(min)	Harnvol.(ml)	Harnfluß (ml/min)
27	88	3,3
33	129	3,9

11^{00} Beginn der renalen (direkt totalen) Clearancebestimmung

Blutpr. Nr.	Entnahme-zeit t=min	Harnsammel-periode Nr.	Periodendauer Δt (min)	Harnfluß ml/min
1	1,5	1	21	3,1
2	21,5	2	19	3
3	42	3	22	4,5
4	59	4	23	5,8
5	84			

Alle Blutproben wurden aus der rechten Vena ceph. antebr. entnommen. Der Hund verhielt sich während des ganzen Versuchs ruhig.

12^{30} Versuchsende

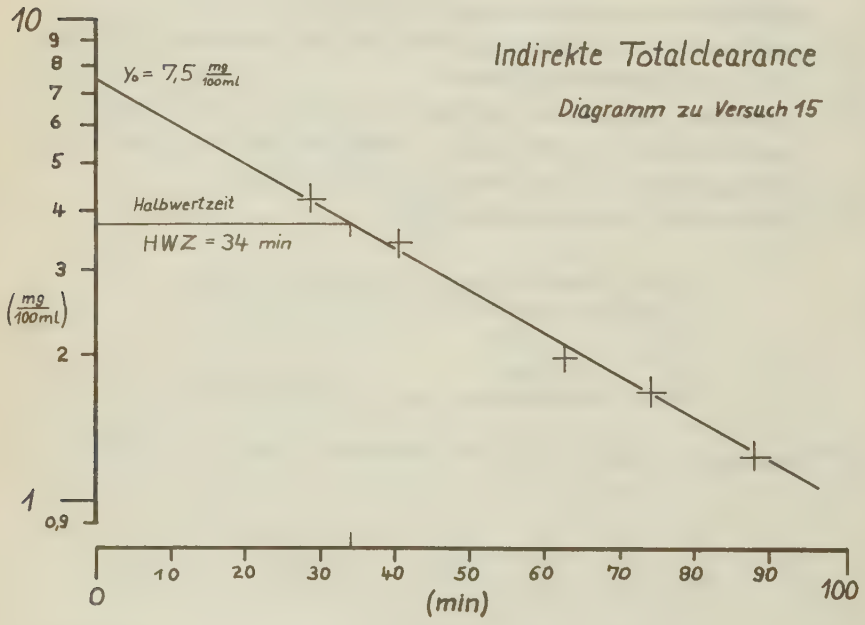


Abb. 3

Versuch 15	Hund Nr. 12	Gewicht 18,0 kg	Oberfläche 0,74 m²

Indirekte Totalclearance

t (min)	29	40,75	62,75	74	87,75
Extinktion 1	0,238	0,193	0,115	0,096	0,073
Extinktion 2	0,233	0,193	0,112	0,098	0,072
$\overline{Ext.} - Ext._{BL}$	0,231	0,188	0,109	0,092	0,068
Y ($\frac{mg}{100\,ml}$)	4,21	3,43	1,99	1,68	1,24

PAH-Dosis: D = 720 mg

aus Diagramm

$Y_o = 7{,}5 \frac{mg}{100\,ml}$

HWZ = 34 min

Diurese 0,4 $\frac{ml}{min \cdot m^2}$

Renale bzw. direkt-totale Clearance

	t (min)	1,5	21,5	42	59	84
Serum	Extinktion 1	0,212	0,206	0,194	0,183	0,179
	Extinktion 2	0,212	0,200	0,191	0,184	0,176
	$\overline{Ext.} - Ext._{BL}$	0,207	0,198	0,188	0,179	0,173
	P ($\frac{mg}{100\,ml}$)	3,78	3,61	3,42	3,26	3,15

	P_{Per}	3,7	3,52	3,34	3,21
	Δt_{Per} (min)	21	19	22	23
Urin	Extinktion 1	0,435	0,440	0,490	0,549
	Extinktion 2	0,430	0,445	0,493	0,551
	$\overline{Ext.}$	0,433	0,443	0,492	0,550
	U^* ($\frac{mg}{100\,ml}$)	7,90	8,08	8,95	10,00
$C = \frac{U^* \cdot V^*}{P_{Per} \cdot \Delta t_{Per}}$		203	242	244	271
Diurese pro Periode		3,1	3,0	4.5	5,8
Diurese pro m²		4,2	4.0	6.1	7,9

Infusionsgeschwindigkeit:

$I_{Vol} = 3{,}75 \frac{ml}{min}$

$I_{PAH} = 7{,}5 \frac{mg}{min}$

$\overline{P_{Per}} = 3{,}44$

+ 7,56 %

− 6,68 %

Spannweite 14,3 %

Standardkonzentration 10 $\frac{mg}{100\,ml}$

Standardextinktion 0,549

Blutleerwertextinktion $E_{BL} = 0{,}005$

Harnleerwertextinktion 0,0095

Harnleerwertkonzentration $C_{HL} = 0{,}17 \frac{mg}{100\,ml}$

$V^* = 2000$ ml

Harnleerwertvolumen $V_L = 11$ ml

Harnleerwertzeit $\Delta t_L = 43$ min

Korrekturglied:

$K_{HL} = \frac{C_{HL} \cdot V_L}{V^* \cdot \Delta t_L} = 2 \cdot 10^{-5} \frac{mg}{100\,ml \cdot min}$

$C_{ren} = 240 \frac{ml}{min}$

$\hat{=} 326{,}6 \frac{ml}{min \cdot m^2}$

$C_{totdir} = \frac{I \cdot 100}{P_{Per}} = 218 \frac{ml}{min}$

$\hat{=} 297{,}8 \frac{ml}{min \cdot m^2}$

$C_{totind} = \frac{D \cdot Ln2 \cdot 100}{Y_o \cdot HWZ} = 195 \frac{ml}{min}$

$\hat{=} 264{,}6 \frac{ml}{min \cdot m^2}$

Tabelle 1

Vers. Nr. / Gruppe	Hund Nr.	Gewicht kg	Oberfläche m^2	Diurese während der indirekten Total-Clearance $\frac{ml}{min \cdot m^2}$	Diurese während der renalen Clearance Perioden $\frac{ml}{min \cdot m^2}$	P_{Per} PAH-Plasmaspiegel $\frac{mg}{100\ ml}$	$\bar{P}_{Per}$ (maximale prozentuale Abweichungen) $\frac{mg}{100\ ml}$	$C_{ren\ per}$ Renale PAH-Clearance der Perioden $\frac{ml}{min}$	1 C_{ren} Renale PAH-Clearance $\frac{ml}{min \cdot m^2}$ $(\frac{ml}{min})$	2 C_{totdir} Direkte PAH-Totalclearance $\frac{ml}{min \cdot m^2}$ $(\frac{ml}{min})$	3 C_{totind} Indirekte PAH-Totalclearance $\frac{ml}{min \cdot m^2}$ $(\frac{ml}{min})$	Z_{12} $= C_{ren} - C_{totdir}$ $\frac{ml}{min \cdot m^2}$	Z_{31} $= C_{totind} - C_{ren}$ $\frac{ml}{min \cdot m^2}$
2	2			7,6	2,7	4,13	4,01 (+3% −3,25%)	151	**173,5** (170)	152,1 (150)	**175,7** (173)	+21,4	**+2,2**
A	27,7	0,99			2,3	3,88		190					
3	3			9,2	9,6	2,00	2,05 (+2,93% −2,44%)	198	**320,8** (224)	315,3 (220)	**318,5** (223)	+ 5,5	**− 2,3**
					7,2	2,03		244					
					5,8	2,11		247					
A	16,6	0,70			7,6	2,06		205					
5	5			6,5	2,7	4,06	3,74 (+8,56% −7,23%)	155	**242,9** (174)	226,5 (161)	**243,2** (172)	−16,4	**+ 0,3**
					2,0	3,78		156					
					1,4	3,63		198					
A	17,2	0,71			2,3	3,47		186					
6	6			2,7	4,2	3,81	3,85 (+2,60% −2,08%)	178	**194,0** (144)	210,1 (156)	**193,7** (143)	−16,1	**− 0,3**
					3,8	3,95		151					
					3,7	3,88		140					
A	18,2	0,74			2,6	3,77		108					
7	7			1,6	2,6	5,32	5,20 (+2,31% −3,85%)	162	**154,5** (161)	155,7 (162)	**166,6** (173)	−1,2	**+12,1**
					2,6	5,28		167					
					2,3	5,20		158					
A	30,2	1,04			2,5	5,00		155					
8	8			5,9	5,1	3,85	3,83 (+1,04% −1,04%)	117	**177,4** (115)	180,3 (118)	**187,7** (122)	−2,9	**+10,3**
					5,5	3,87		127					
					4,5	3,81		115					
A	15,0	0,65			2,9	3,79		103					

Tabelle 2

Vers. Nr. / Gruppe	Hund Nr.	kg	m^2	Diurese $C_{tot\,ind}$ $\frac{ml}{min \cdot m^2}$	$C_{ren\,per}$ $\frac{ml}{min \cdot m^2}$	P_{Per}	$\overline{P}_{Per}$	C_{renper}	1 C_{ren}	2 $C_{tot\,dir}$	3 $C_{tot\,ind}$	Z_{12}	Z_{31}
9	9			0,3	5,1	3,56		135					
					5,1	3,46	3,41	135	**192,3**	192,1	**133,9**		
					2,6	3,35	(+4,40%)	107	(132)	(132)	(92)	+ 0,2	**-58,4**
B		16,2	0,69		1,3	3,30	(-3,22%)	149					
10	1			2,3	2,7	3,06	2,82	188	**299,6**	243,0	**216,2**		
A		15,3	0,66		3,3	2,76	(+8,52%)	242	(198)	(161)	(143)	+ 56,6	**-83,4**
					1,4	2,63	(-6,74%)	164					
11	10			1,47	2,7	3,74		170					
					3,4	3,68	3,70	200	**217,7**	180,5	**189,5**		
		24,5	0,90		3,5	3,68	(+1,08%)	201	(196)	(163)	(171)	+ 37,2	**-28,2**
					3,6	3,68	(-0,54%)	214					
12	3			2,4	10,9	2,96		239					
					10,4	2,94	2,91	221	**315,8**	296,3	**295,6**		
A		16,5	0,69		5,8	2,84	(+1,72%)	199	(220)	(206)	(205)	+19,5	**-20,2**
							(-2,41%)						
13	11			1,4	4,8	3,87		166					
					6,0	3,83	3,80	157	**247,1**	236,3	**180,2**		
					4,5	3,74	(+1,84%)	150	(166)	(157)	(120)	+10,8	**-66,9**
B		15,5	0,67		7,9	3,77	(-1,58%)	190					
14	12			0,5	3,9	3,59		222					
					4,3	3,56	3,47	226	**305,7**	293,7	**252,9**		
					4,9	3,43	(+3,46%)	236	(225)	(216)	(185)	+ 12,0	**-52,8**
B		18,0	0,74		4,6	3,31	(-4,61%)	216					
15	12			0,5	4,2	3,70		203					
					4,0	3,52	3,44	242	**326,6**	297,8	**264,6**		
					6,1	3,34	(+7,56%)	244	(240)	(218)	(195)	+ 28,8	**-62,0**
B		18,0	0,74		7,9	3,21	(-6,68%)	271					

Tab. 2 Fortsetzung

Vers. Nr. / Gruppe	Hund Nr.	kg	m^2	Diurese $C_{tot\,ind}$ ml/min·m²	$C_{ren\,per}$ ml/min·m²	P_{Per}	$\overline{P}_{Per}$	$C_{ren\,per}$	1 C_{ren}	2 $C_{tot\,dir}$	3 $C_{tot\,ind}$	Z_{12}	Z_{31}
16	11			0,4	0,8	2,70	2,52 (+6,72% −6,32%)	111	331,7 (201)	295,0 (178)	322,6 (196)	+36,7	−9,1
					5,9	2,56		276					
					10,0	2,46		211					
B		13,5	0,61		6,6	2,37		205					
17	13			3,3	2,6	3,65	3,60 (+1,39% −2,50%)	97	93,5 (84)	92,7 (84)	74,4 (67)	+0,8	−19,1
					2,7	3,63		82					
					2,6	3,59		83					
		24,4	0,90		2,2	3,51		75					
19	1			0,6	1,5	1,91	1,75 (+9,15% −6,85%)	214	309,1 (214)	302,8 (206)	271,0 (195)	+6,3	−38,1
					2,5	1,77		164					
					3,3	1,69		186					
B		16,4	0,69		5,8	1,63		291					
20	14			1,4	1,8	3,20	3,19 (+0,63% −0,63%)	259	253,3 (268)	224,7 (238)	205,9 (218)	+28,6	−47,4
					2,5	3,21		249					
B		31,0	1,06		2,5	3,17		296					
21	15			1,5	3,3	3,62	3,40 (+6,47% −4,12%)	204	239,5 (200)	211,6 (176)	171,8 (145)	+27,9	−67,7
					6,1	2,44		205					
					6,5	3,26		205					
		21,7	0,83		3,4	3,28		186					

Tab. 2 Fortsetzung

Ergebnisse der Versuche

VII. Literaturverzeichnis

Asheim, A.:

Renal injury in dogs with Pyometra.
Stockholm, vet.-med. Diss. (1963)

Asheim, A., Persson, F. u. Persson S.:

Renal clearance in dogs with regard to variations according to age and sex.
Acta physiol. Scand. 51, 150 (1961)

Balint, P.:

Nierenclearance.
(Abhandlungen über die Pathophysiologie der Regulationen Heft 9.)
Fischer, Jena (1965)

Balint, P. u. Forgacz, J.:

On the storage of inulin and para-amino hippuric acid in renal tissue.
Acta physiol. Acad. scient. Hung. 15, 15 (1959)

Balint, P. u. Forgacz, J.:

On the mechanism of renal failure in dehydration.
Acta physiol. Acad. scient. Hung. 24, 47 (1965)

Berger, E.Y., Farber, S.J. u. Earl, D.P.:

Renal excretion of mannitol.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 66, 62 (1947)

Berger, E.Y., Farber, S.J., Earl, D.P. u. Jackenthal, R.:

Comparison of the constant infusion and urine collection technique for the measurement of renal function.
J. Clin. Invest. 27, 710 (1948)

Clausen, H.H. u. Klauer, H.:

Zur Clearancemethodik mit para-Aminohippursäure.
Zschr. exper. Med. 119, 490 (1952)

Czock, G. u. Kreienberg, W.:

Die Clearancewerte in Narkose.
Zschr. exper. Med. 119, 535 (1952)

Dost, F.H.:

Der Blutspiegel.
Thieme, Leipzig (1953)

Dutz, H.:

Die Beziehungen zwischen Verteilungsvolumen, Halbwertzeit und renaler Clearance.
Zschr. inn. Med. 7, 638 (1952)

Earl, D.P. u. Berliner, R.W.:

A simplified clinical procedure for measurement of glomerular filtration rate and renal plasma flow.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 62, 262 (1946)

Ewalt, B.H.:

Renal function test in normal beagle dogs.
Amer. J. Vet. Res. 28, 741 (1967)

Földi, M. u. Magyar, Z.:

Zitiert nach Balint, P. (1965).
Kiserl. orvostudom. 5, 112 (1953)

Fritsch, M.:

Eine Mikrobestimmung der para-Aminohippursäure im Serum des Venen- und Cappillarblutes.
Klin. Wschr. 34, 541 (1956)

Fritsch, R. u. Zuyten, A.L. van:

Neuroleptanalgesie Typ II beim Hund und ihr Einfluß auf Nierenfunktion und Blutzusammensetzung.
Berliner Münchener tierärztl. Wschr. 79, 150 (1966)

Führ, J.:

Clearancemethoden zur Nierenfunktionsprüfung unter besonderer Berücksichtigung des Totalclearanceverfahrens.
Ärztl. Lab. 4, 79 (1958)

Gärtner, K.:

Funktionsstörungen der Niere beim nephritiskranken Hund.
Kleintierpraxis 5, 55 (1960)

Gärtner, K.:

Untersuchungen zur Verbreitung, Differentialdiagnostik, Ätiologie und Pathogenese der spontanen Nephritiden beim Hund unter besonderer Berücksichtigung der Leptospireninfektion.

Schaper, Hannover (1967)

Harvey, D.G. u. Hoe, C.M.:

A simple clearance test for the assessment of renal function in dogs.
J. Small Anim. Pract. 7, 361 (1966)

Henning, H.E., Flach, A. u. Hirschmann, W.D.:

Die Werte der Inulin und para-Aminohippursäure (PAH) Clearance beim normal ernährten Hund.
Ärztl. Forschg. 14, 421 (1960)

Ketz, H.A., Vogel, G., Lange, M. u. Heym, E.:

Vergleichende Untersuchungen zur Clearancebestimmung am Pferd.
Pflügers Arch. Physiol 264, 425 (1956)

Kimbel, K.H.:

Eine Mikromethode zur Bestimmung der para-Aminohippursäure aus dem Capillarblut.
Klin. Wschr. 32, 566 (1954)

Kleinschmidt, A.:

Funktionsprüfung bei Nierenkrankheiten und ihre Kritik. In: Pathologische Physiologie und Klinik der Nierensekretion. III. Freiburger Symposium. Hrsg.: J. Frey, S. 57.
Springer, Göttingen - Heidelberg (1955)

Low, D.G., Mather, G.W., Finko, D.R. u. Anderson, N.V.:

Long-term studies of renal function in canine leptospirosis.
Amer. J. Vet. Res. 28, 731 (1967)

Mandel, M.J., Vidt, D.G. u. Sapirstein, L.A.:

Disappearance of para-amino hippuric acid from the plasma of the dog after single intravenous injection.
Amer. J. Physiol. 182, 428 (1955)

Mertz, D.:

Eine Vereinfachung der para-Aminohippursäure-Clearance.
Med. Diss. Mainz (1952)

Möller, E., McIntosh, J.F. u. Slyke, D.D. van:

Studies of urea excretion. II. Relationship of urine volume and the rate of urea excretion by normal adults.
J. Clin. Invest. 6, 427 (1928)

Newman, E.V., Bordley, J. u. Winternitz, J.:

The interrelationships of glomerular filtration rate (mannitol clearance), extracellular fluid volume, surface area of the body, and plasma concentration of mannitol. A definition of extracellular fluid clearance determined by following plasma concentration after single injection of mannitol.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 75, 253 (1944)

Nüssgens, H.:

Diskussionsbeitrag. In: Pathologische Physiologie und Klinik der Nierensekretion. III. Freiburger Symposium. Hrsg.: J. Frey, S. 90.
Springer, Göttingen- Heidelberg (1955)

Nüssgens, H.:

Methodische Probleme bei der Bestimmung der Nierenclearance.
Ärztl. Wschr. 14, 391 (1959)

Rossow, N.:

Zur Prüfung der Nierenfunktion mittels renaler und totaler Clearanceverfahren unter besonderer Berücksichtigung der Totalclearance mit PAH beim Hund.
Arch. exper. Vet. med. 14, 84 (1960)

Russo, H.F., Ciminera, J.L., Gass, S.R. u. Beyer, K.H.:

Statistical analysis of renal clearance by the dog.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 80, 741 (1952)

Schreiter, G.:

Die klinische Bedeutung einer Mikro-Totalclearance-Methode als Nierenfunktionsprobe. I. II. III.
Zschr. inn. Med. 16, 6, 49 u. 105 (1961)

Schwartz, I.L., Breed, E.S. u. Maxwell, M.H.:

Comparison of the volume of distribution, renal and extrarenal clearances of inulin and mannitol in man.
J. Clin. Invest. 29, 517 (1950)

Schwartz-Porsche, D.:

Erfahrungen mit der indirekten Inulin- und para-Aminohippursäureclearance beim Hund.
Vortrag auf der Tagung über Krankheiten der Kleintiere der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft e.V. Arbeitsgebiet Klinische Veterinärmedizin und WSAVA, Deutsche Gruppe. Hannover (1966)

Smith, H.W.:

The Kidney.
Oxford Univ. Press, New York (1951)

Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. u. Graber, M.:

The renal clearances of substituted hinpuric acid derivates and other aromatic acids in dog and man. J. Clin. Invest. 24, 388 (1945)

Smith, W.W., Finkelstein, N. u. Smith H.W.:

Zitiert nach Balint, P. (1965)
Renal extraction of hexitols (sorbitol, mannitol and dulcitol) and their derivates (sorbitan, isomannide and sorbide) and endogenous kreatininlike in dog and man.
J. Biol. Chem. 135, 231 (1940)

Türich, Ch.:

Die Einwirkung des Kurzwellenstromes auf die Nierendurchblutung des nierengesunden Hundes, gemessen mit der Totalclearance.
Vet. med. Diss. Leipzig (1960)

Weber, E.:

Grundriß der biologischen Statistik. 6. Aufl. Fischer, Jena (1967)

Zuylen, A.L. van:

Die Beeinflussung der Nierenfunktion durch die Neuroleptanalgesie mit Combelen-Polamivet bei Hunden.
Vet. med. Diss. München (1965)

Herrn Prof. Dr. L. F. Müller danke ich für die Überlassung des Themas und die Durchsicht der Arbeit,

Frau Dr. D. Schwartz-Porsche für ihre stets freundlich gewährte Hilfe bei der Durchführung der Versuche und ihre Ratschläge beim Anfertigen der Arbeit,

Herrn Weiss für seine Hilfe bei der kovarianzanalytischen Untersuchung der Diureseabhängigkeit der PAH-Clearance und für die Überprüfung des statistischen Teils der Arbeit.

Fräulein F. Wilke danke ich für Beratung und Unterstützung im Labor.

L e b e n s l a u f

Am 1.1.1941 wurde ich in Mexico-Stadt geboren. Im Jahre 1942 kamen meine Eltern mit mir nach Königsberg/Ostpreußen. Von dort flüchteten wir 1945 über Berlin, Schwerin, Hannover nach Stadt-Allendorf Kreis Marburg. In Marburg besuchte ich das altsprachliche Gymnasium Philippinum und bestand dort 1961 das Abitur. Nach 18-monatiger Dienstzeit bei der Bundeswehr wurde ich zum Wintersemester 1962/63 an der Fakultät für Bauingenieurwesen der Technischen Universität Berlin immatrikuliert. Zum Sommersemester 1963 wechselte ich zur Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin über. Hier habe ich am 6.5.1965 die tierärztliche Vorprüfung und am 20. 12.1967 die tierärztliche Prüfung bestanden.

Drei Monate meines Veterinärpraktikums leistete ich bei einem Großtierpraktiker in Schleswig-Holstein ab. Den Rest absolvierte ich mit Genehmigung des Senators für Arbeit, Gesundheit und Soziales der Stadt Berlin an der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin.